



Zamyšlení nad některými oblastmi současného experimentálního výzkumu ischemie myokardu

Když jsem byl před dvěma lety pověřen pracovní skupinou Evropské komise a Evropské kardiologické společnosti vypracováním prognózy o budoucnosti experimentálního výzkumu ischemického poškození a protekce myokardu,⁽¹⁾ nečekal jsem, že vývoj názorů v této oblasti se bude nadále vyvíjet takovou rychlostí a upřímně řečeno i překvapivým způsobem. Rád bych se proto se čtenáři podělil o několik kritických pohledů na současný stav v této oblasti výzkumu. Zadání přitom stále trvá: nemoci srdce a cév představují nejzávažnější onemocnění současné doby a podle odhadů Světové zdravotnické organizace bude ischemická choroba srdeční hlavní příčinou smrti nejméně do roku 2020. Snaha zainteresovaných institucí zmapovat současnou situaci a pokusit se o zlepšení tohoto nepříznivého stavu je proto zcela pochopitelná.

Již v úvodu je třeba konstatovat, že impozantní pokrok v prognóze, diagnóze a terapii ischemické choroby srdeční, kterého jsme v posledních letech svědky, by byl nemyslitelný bez úzké spolupráce teoretických a klinických kardiologů; tato kooperace má v kardiologii dlouholetou tradici a je hnacím motorem vědeckého pokroku. V této úvaze se nemohu zabývat všemi aspekty experimentálního výzkumu ischemické choroby srdeční; soustředím se proto na několik aktuálních otázek akutní ischemie myokardu.

Podívejme se nyní podrobněji na první z nich – protekci myokardu. Nezbyvá než začít skeptickým vyjádřením jednoho z vedoucích představitelů světové klinické a experimentální kardiologie, R. Bolliho.⁽²⁾ Zcela nedávno napsal: „... za posledních 30 let byly publikovány stovky experimentálních zásahů, schopných ochránit ischemický myokard – žádný z nich však nenašel uplatnění v klinické praxi“. Sám bych tuto dobu prodloužil na více než čtyřicet let. O jaké protektivní intervence se jednalo? Pomínu-li historii nejstarší z nich, adaptace na chronickou hypoxii, která je pro svou časovou a finanční náročnost dlouhodobě nespravedlivě zanedbávána a desetileté neúspěšné období Braunwaldem iniciované farmakologické protekce, pak největší naděje byly vkládány do tzv. ischemického preconditioningu (mimochoodem, letos slavíme dvacet let od jeho objevu). Výzkum zachvátil jako lavina celý svět a přinesl řadu prioritních buněčných a molekulárních poznatků o patogenezi ischemického poškození, klinického uplatnění se však nedočkal. Důvodem je především skutečnost, že počátek ischemie můžeme určit jen ve zcela omezené skupině invazivních výkonů, protekce je krátkodobá a není zcela bez rizika.

Vývoj však rychle pokračoval: po období skepse spatřil před dvěma lety světlo světa nový protektivní fenomén, nazvaný bez velké fantazie „postconditioningem“.⁽³⁾ O co se jedná? Na rozdíl od preconditioningu jsou periody opakované krátkodobé ischemie aplikovány na začátku reperfuze – stupeň protekce je přitom srovnatelný s preconditioningem. Jde o ovlivnění časné fáze reperfuze, charakterizované řadou závažných změn. Signální dráhy jsou, zdá se, podobné, ne-li shodné s preconditioningem, avšak zásadní přínosem pro kardiologii budoucnosti je zjištění, že za ischemicko-reperfuze poškození je zřejmě odpovědná mitochondrie, především její vnitřní membrána. A tou strukturou, o které se v souvislosti s ischemicko-reperfuze poškozením a postconditioningem nyní všude píše a hovoří, je mitochondriální pór. Jeho otevření je zřejmě příčinou všeho zla a v konečné fázi i smrti buňky. Řečeno obrazně, mitochondrie se tak nejen znovu narodila, ale podle mého názoru i plně dožrála do klíčové role kardiovaskulárního výzkumu v příštích letech.⁽⁴⁾ Velký hlad po nových terapeutických postupech dokumentuje skutečnost, že v krátké době po prvních experimentálních pokusech s postconditioningem (úspěšně zopakovaných v řadě laboratoří) byly provedeny první malé studie klinické, provázené neskrývaným optimismem (nevíme zatím, zda oprávněným); na rozdíl od preconditioningu je sice známo, kdy zasáhnout, ale nezbývá než čekat, zda postconditioning čeká příznivější osud než jeho staršího bratra.

Zcela nedávno byla v časopise Nature publikována práce velké skupiny britských kardiologů ukazující, že protektivní fenomény nejsou jenom „conditioning“. Autoři se totiž rozhodli zasáhnout na jiném místě patogenetického řetězce a bojovat proti bílkovinám, charakteristickým pro zánětlivou reakci na počátku ischemie. Synetizovali antagonistu C-reaktivního proteinu a protektivní účinek byl překvapivě přesvědčivý. Fantazie tedy ještě nevymřela a věřím, že se bude v příštích deseti letech dále uplatňovat.

Uplynulý rok přinesl rovněž významné změny v našem pohledu na možnosti regenerace myokardu. Mám na mysli především objev Anversy a spolupracovníků, že v dospělém myokardu existují multipotentní kmenové buňky, schopné regenerovat myocyty a koronární cévy. Nové metodické postupy tak vyvrátily představu, starou více než 60 let, že srdce je postmitotický orgán a všechny myocyty jsou nedělicí se, terminálně diferencované buňky. Otázkou zůstává praktické využití tohoto bezesporu výjimečného nálezu. Experimenty, provedené Anversovou skupinou, jsou velmi optimistické a naznačují, že srdeční kmenové buňky mohou být tím kýženým zdrojem buněk pro regeneraci myokardu. I tady si však musíme teprve počkat na seriózní klinické studie; skepse v této oblasti stále přetrvává.⁽⁵⁾

A nakonec nelze alespoň stručně nezmínit ještě jednu oblast rychle se rozvíjejícího kardiologického výzkumu: jde o pohlavní rozdíly v citlivosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku. Přítomnost estrogenových receptorů v srdečním svalu a pohlavní rozdíly na molekulární úrovni dávají za pravdu těm, kteří zdůrazňují zásadní rozdíly mezi mužským a ženským myokardem. V této souvislosti stojí za zmínku též nové pozorování již zmíněné Anversovy skupiny, že i stárnutí myocytů (mezi 20. a 90. rokem života) je závislé na pohlaví: zatímco mužská levá komora ztrácí 45 a pravá 19 milionů myocytů za rok, počet komorových myocytů u žen se nemění. O možných praktických důsledcích lze zatím jen spekulovat, je to však bezesporu další důvod pro to, aby experimentální kardiologie konečně přestala, ať už z jakýchkoliv důvodů, ignorovat samičí myokard.

A co dál? Experimentální výzkum ischemické choroby srdeční by se měl v budoucnosti zaměřit na využití získaných genetických informací pro integrativní pohled na funkci srdce, měl by respektovat věk a pohlaví, hledat relevantní genetické experimentální modely, nezapomínat na rozdíly v lokálním, centrálním a pleiotropním působení látek a kriticky hodnotit skutečnost, že většina experimentálních poznatků byla získána na zdravém, chronickou ischemií nepostiženém srdci. Je třeba si uvědomit, že žijeme v éře molekulární medicíny a vliv základního výzkumu na klinickou kardiologii nebyl nikdy větší. Chci věřit, že objevy příštího desetiletí změní nejen tvář kardiologického výzkumu, ale i klinické praxe.

Bohuslav Ošťádal

Centrum výzkumu chorob srdce a cév,
Fyziologický ústav AV ČR, Praha

LITERATURA

1. Ošťádal B. Ischemické poškození a protekce myokardu – experimentální výzkum v příštích deseti letech. *Cor Vasa* 2004;46: 567–71.
2. Bolli R, Becker L, Gross G, Mentzer R, Balshaw D, Lathrop DA. Myocardial protection at a crossroads. *Circ Res* 2004;95:125–6.
3. Zhi-Qing Zhao, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2006;70:200–11.
4. Di Lisa F, Bernardi P. Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: Fixing a hole. *Cardiovasc Res* 2006;70:191–9.
5. Pěnička M, Widimský P, Siminiak T, Lang O, Čurila K, Hesová K. Buněčná léčba ischemické choroby srdeční: přehled poznatků, limitace, perspektivy. *Cor Vasa* 2006;48:1–8.